Aus der medizinischen Universitätsklinik Basel

(Direktor Professor Dr. Rud. Staehelin)

Zum Synthalin-Mechanismus

(Vergleich zwischen Synthalin- und Chininwirkung)

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Medizinischen Fakultät

der

Universität Basel

vorgelegt von

OTTO KÜNG

von Beinwil bei Muri/Aargau

Basel 1933

BUCHDRUCKEREI A. EHINGER, ZÜRICH 1

Von der medizinischen Fakultät Basel genehmigt
auf Antrag von Prof. Staehelin am 16. Dez. 1931

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Sonderdruck aus
„Zeitschrift für experimentelle Medizin", Bd. 88, 1/2.

Einleitung.

Staub hat in früheren Versuchen [1] sowohl am intakten als auch am eviszerierten und dekapitierten Kaninchen nach parenteralen Synthalindosen von 7—10 mg pro Kilogramm eine Herabsetzung des Sauerstoffverbrauches gefunden. Ferner zeigt er in Bilanzversuchen am Spinaltier, daß das unter Synthalinwirkung entstehende Zuckerdefizit quantitativ durch die Milchsäure, die sich in der Muskulatur anhäuft, gedeckt wurde.

Bodo und *Marks* [2] haben später die Herabsetzung des Sauerstoffverbrauchs nach Synthalin an der eviszerierten Spinalkatze auch gefunden und eine Zunahme der Blutmilchsäure nachgewiesen. Auch *Simola* [3] hatte früher schon eine Vermehrung der Blutmilchsäure nach Synthalin gefunden. Aus seinen Versuchsresultaten zog *Staub* den Schluß, daß Synthalin eine Gewebeasphyxie setze und dadurch entweder die anoxybiotische Phase im Kohlenhydratstoffwechsel des Muskels beschleunige, analog den *Warburg*schen Untersuchungen über den Stoffwechsel der Carcinomzellen, oder die oxybiotische Phase des muskulären Kohlehydratkreislaufes hemme. Daß Asphyxie zu Hypoglykämie führt, ist von *Claude Bernard* [4] gefunden worden und *P. Bert* und *Dastre* [5] haben gezeigt, daß der asphyktischen Hypoglykämie ein Stadium der Hyperglykämie vorausgeht. Eine primäre Hyperglykämie ist auch nach parenteraler Synthalinapplikation nachzuweisen. *Araki* [6] hat dann unter verschiedenen Versuchsbedingungen, die zu einem Sauerstoffmangel der Gewebe führen, eine vermehrte Milchsäureausscheidung im Urin gefunden.

Wenn die Schlußfolgerungen aus den Bilanzversuchen, daß Synthalin zu einer Hemmung der Oxydationsvorgänge führt, richtig war, mußte die Zufuhr dieses Guanidinpräparates eine Zunahme der Lactacidurie verursachen. Ferner war zu erwarten, daß das oxydationshemmende Chinin ähnliche Stoffwechseländerungen verursachen würde wie Synthalin; es wurden deshalb Chinin und Synthalin verglichen.

---

[1] *Staub:* Z. klin. Med. **107** (1928); Med. Klin. **1928**, Nr 27; Verh. Ges. Verdgskrkh. Wien. 4.—7. Okt. **1927**; Schweiz. med. Wschr. **1927**, Nr 48, 1141.

[2] *Bodo* u. *Marks:* J. of Physiol. **65**, 83 (1928).

[3] *Simola:* Hoppe-Seylers Z. **168**, 274 (1927).

[4] *Claude Bernard:* Zit. nach *Lépine:* Le sucre du sang, S. 336. 1921.

[5] *Bert, P.* u. *Dastre:* La pression barométrique, S. 730—732. 1878.

[6] *Araki:* Z. physiol. Chem. **15**, 335 (1891).

In der vorliegenden Arbeit, die 1928 ausgeführt und deren hauptsächlichste Resultate von *Staub* und *Küng*[1] kurz vorläufig mitgeteilt worden sind, wurde untersucht:

1. Die Lactacidurie von Kaninchen in verschiedenem Ernährungszustand nach Synthalin- und nach Chininzufuhr.
2. Die Milchsäureausscheidung in Relation zur Glykosurie beim synthalinbehandelten Phlorrhizinhund.
3. Der Einfluß des Guanidinpräparates auf die Hämoglykolyse.
4. Der Einfluß von Synthalin auf das Bakterienwachstum in Vergleich mit Chinin.

Methodische Bemerkungen.

Milchsäurebestimmungen.

Die Milchsäure wurde nach *Clausen*[2] bestimmt, deren Prinzip in der Überführung der Milchsäure in Acetaldehyd, Bindung des gebildeten Aldehyds an Bisulfit und jodometrische Bestimmung dieses an Aldehyd gebundenen Bisulfitanteils, besteht.

Reaktion und Destillation wurden in der von *Brehme* und *Brahdy*[3] angegebenen Glasapparatur vorgenommen.

Aus dem Urin wurde die Milchsäure nach den Angaben von *Clausen* mit der schnellarbeitenden Mikro-Extraktionsanordnung extrahiert. (Die erste [Phenol] Extraktion wurde von uns $^1/_2$ Stunde, die zweite [Milchsäure] Extraktion 1 Stunde laufen gelassen.)

Zur Blutmilchsäurebestimmung wurde das enteiweißte und entzuckerte Filtrat des Gesamtblutes, entsprechend den Angaben von *Clausen* und *Brehme* und *Brahdy*, verwendet.

Leerwerte der Lösungen.

Als „Luftleerwert" wurde in zahlreichen Bestimmungen entsprechend *Brehme* und *Brahdy* 0,06 n/200 J gefunden; dagegen abweichend von den Autoren für die Leerbestimmungen mit Wasser und Schwefelsäure in 15 Bestimmungen als Durchschnittswert 0,14 n/200 J. 0,14, 0,10, 0,14, 0,13, 0,14, 0,14, 0,14, 0,14, 0,13, 0,14, 0,145, 0,14, 0,155, 0,14, 0,145.

Als Leerwert des Blutfiltrates nahmen wir ebenfalls 0,14 an. Als Leerwert des Ätherextraktionsverfahrens aus dem Urin wurde ein Durchschnittswert von 0,33 n/200 J bestimmt (18 Bestimmungen): Es wurden 2 ccm Wasser mit Äther extrahiert und destilliert. 0,32, 0,30, 0,32, 0,36, 0,31, 0,30, 0,31, 0,31, 0,32, 0,33, 0,33, 0,26, 0,34, 0,32, 0,32, 0,33, 0,36, 0,33.

Ausbeute der Methode.

Theoretisch setzt sich bei der jodometrischen Titration das Bisulfit mit Jod nach folgender Gleichung um:

$$Na\ HSO_3 + J_2 + H_2O = Na\ HSO_4 + 2\ JH$$

Es entspricht also ein Molekül Bisulfit, das in einem Molekül Acetaldehyd-Bisulfit enthalten ist, einem Molekül Jod. Der Verbrauch von 1 ccm n/200 J bedeutet also die Anwesenheit von 0,5 ccm n/200 Milchsäure oder 0,225 mg Milchsäure.

Als Testsubstanz wurde Lithiumlactat *(Kahlbaum)*, das bis zur Gewichtskonstanz getrocknet war, verwendet.

[1] *Staub* u. *Küng:* Klin. Wschr. **1928**, Nr 29, 1365.
[2] *Clausen:* J. of biol. Chem. **52** (1922).
[3] *Brehme* u. *Brahdy:* Biochem. Z. **175**, 348 (1926).

Lithiumlactatlösung n/10000.
10 ccm = 0,09 mg Milchsäure. Theoretischer Jodverbrauch 0,4 ccm n/200 J.

Gefundener Verbrauch in ccm n/200 Jod (Leerwert von 0,14 abgezogen)	% der Theorie	Mittelwert
0,36	90	= 87%
0,34	85	
0,36	90	
0,35	87,5	
0,33	82,25	
0,33	82,25	
0,33	82,25	
0,36	90	
0,36	90	
0,38	95	

Lithiumlactatlösung n/10000.
5 ccm = 0,045 mg Milchsäure. Theoretischer Jodverbrauch 0,2 ccm n/200 J.

Gefundener Verbrauch in ccm n/200 Jod (Leerwert von 0,14 abgezogen)	% der Theorie	Mittelwert
0,18	90	= 90%
0,18	90	

Prüfung der Ausbeute an Milchsäure aus einer Lactatlösung bekannten Gehaltes nach Ätherextraktion entsprechend der Methode der Milchsäurebestimmung im Urin. Zur Extraktion kamen 2 ccm n/1000 wässerige Lithiumlactatlösung = 0,18 mg Milchsäure.

Im Mittel wurde eine Ausbeute von 90% der Theorie erhalten, so daß der Faktor von *Clausen* — 1 ccm n/100 J entsprechen 0,5 mg Milchsäure —

Lithiumlactatlösung n/1000.
3 ccm = 0,27 mg Milchsäure. Theoretischer Jodverbrauch 1,2 ccm n/200 J.

Verbrauchte ccm n/200 Jod (Leerwert von 0,14 abgezogen)	% der Theorie	Mittelwert
1,02	85	= 86,5%
1,05	85	

Lithiumlactatlösung n/1000.
2 ccm = 0,18 mg Milchsäure. Theoretischer Jodverbrauch 0,8 ccm n/200 J.

Verbrauchte ccm n/200 Jod (Leerwert von 0,14 abgezogen)	% der Theorie	Mittelwert
0,71	89	= 90,5%
0,74	93	
0,73	91	
0,73	91	

beibehalten wurde. Einem Verbrauch von 1 ccm n/200 J (es wurde stets diese Konzentration verwendet) entspricht also 0,25 mg Milchsäure.

Theoretischer Jodverbrauch 0,8 ccm n/200 J.

Verbrauchte ccm n/200 Jod (Leerwert von 0,33 abgezogen)	% der Theorie	Mittelwert
0,65	81	= 90%
0,71	89	
0,74	93	
0,77	96	

In den folgenden Tabellen ist in Rubrik „Verbrauchte n/200 J in ccm" der Titrationswert unkorrigiert angegeben. Von der angegebenen Zahl ist der mittlere Leerwert von 0,33 ccm n/200 J abzuzählen. In denjenigen Urinproben, die enteiweißt wurden (d. h. wenn die Kochprobe + war), kamen 1,66 ccm Filtrat zur Bestimmung. Der in diesen Harnproben angegebene Jodverbrauch bezieht sich demnach auf 1,66 ccm Urin, während in denjenigen Proben, die nicht enteiweißt wurden, 2,0 ccm zur Bestimmung kamen. Die absoluten Milchsäuremengen im Tagesurin und in 100 ccm Urin sind dann entsprechend errechnet.

Die Zuckerbestimmungen im Blut erfolgten nach der *Bang*schen Mikromethode. Die Zuckerbestimmungen im Urin nach der *Bertrand*schen Methode.

N-Bestimmung im Urin nach *Kjeldahl*.

Ketokörperbestimmung im Urin nach *Engfeldt*.

I. Lactacidurie.

Versuche am hungernden und nichthungernden Kaninchen nach Synthalindosen, die nicht zu Hypoglykämie, und solchen, die zum hypoglykämischen Symptomenkomplex führten.

Hungerkaninchen.

Bei Hungerkaninchen (Protokolle 1, 2, 3 und 4) zeigt die tägliche Milchsäureausscheidung mit der Länge der Hungerzeit Tendenz zur Abnahme und Einstellung auf einen ziemlich niedrigen Wert. Die tägliche Ausscheidung schwankt dann in relativ engen Grenzen. Wird nach einer mehrtägigen Vorperiode Synthalin zugeführt, so steigt die Milchsäureausscheidung an.

Protokoll 1. Hungerkaninchen Nr. 104 A. H.

Datum	Körpergewicht in g	Urin							Zeit	Synthalingabe in mg	Blutzucker in %
		Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Sterilitätsprüfung	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100ccm Urin mg			
24. 2. 28	2350	80	—	—		0,99	7,00	8,00			
(2. Hungertag)						0,99					
25. 2. 28	2250	100	—	—		0,97	8,00	8,00			
						0,92					
26. 2. 28	2200	70	—	—		1,27	8,00	11,00			
						1,22					
27. 2. 28	2150	70	—	—		1,33	11,00	15,00			
						1,09					
28. 2. 28	2100	100	—	—		0,99	9,00	9,00			
						1,11					
29. 2. 28	2000	140	1012	—		0,94	11,00	8,00			
						0,97					
1. 3. 28	1950	230	1005	—		0,65	9,00	4,00			
						0,63					
2. 3. 28	1950	140	1006	—		0,99	10,90	8,00	7^{00}		0,101
						0,92					
									8^{00}	10,0 Synth. subcutan	
									9^{40}		0,139
									13^{45}		0,139
									17^{40}		0,103
3. 3. 28	1950	160	1011	—		5,83					
					steril	5,90	133,00	83,00	7^{45}		0,100
3. 3. 28 8^{00}—12^{00}		50	—	—		7,00	51,00	102,00	11^{45} [1]		0,052[2]
						7,25					

[1] Exitus. [2] Im Herzblut sofort nach Tod.

Protokoll 2. Hungerkaninchen Nr. 105 A. H.

Datum	Körpergewicht in g	Urin						Zeit	Synthalingabe in mg	Blutzucker in %
		Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100ccm Urin mg			
27. 3. 28	1850	42	—	—	1,19 1,13	4,00	14,00			
(2. Hungertag)										
28. 3. 28	1850	53	—	—	2,02 1,96	11,00	21,00			
29. 3. 28	1750	kein Urin	—	—	—	—	—			
30. 3. 28	1800	242	102	—	0,29 [2] 0,28	—	—			
31. 3. 28	1650	76	—	—	1,73 1,70	13,00	17,00			
1. 4. 28	1600	246	1005	—	0,29 [2] 0,33	—	—			
2. 4. 28	1550	63	—	—	1,31 1,28	8,00	12,00	9^{05}	10,0 Synth. subcut. + 0,05 g Glucose	
3. 4. 28	1450	269	1005	+	0,75 0,75	17,00	6,00			
3. 4. 28		40	—	+	0,44	1,00	2,00	10^{30}		0,070
8^{00}—14^{00}				+	0,46			14^{00}		0,067 [1]

[1] Exitus. Im Herzblut sofort nach Tod.
[2] Jodverbrauch geringer als mittlerer Leerwert!

Protokoll 3. Hungerkaninchen Nr. 111 A. H.

Datum	Körpergewicht in g	Urin					Zeit	Synthalingaben in mg	Blutzucker in %
		Menge in ccm	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100ccm Urin mg			
23. 4. 28	2150	110	+	1,42 1,38	18,00	16,00			
(3. Hungertag)									
24. 4. 28	2050	84	+	0,74 0,74	6,00	6,00	9^{30}	5,0 Synth. subcut.	
25. 4. 28	2000	40	+	0,97 1,01	3,00	9,00			

Datum	Körpergewicht in g	Urin					Zeit	Synthalingaben in mg	Blutzucker in %
		Menge in ccm	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100ccm Urin mg			
26. 4. 28	1950	56	+	0,75 0,69	3,00	6,0			
27. 4. 28	1900	66	+	0,49 0,41	1,00	1,00	8^{30}	10,0 Synth. subcut.	
27. 4. 28 8^{00}—15^{30}		104	+	0,69 0,60	5,00	5,00			
27. 4. 28 15^{30}—20^{30}		58	+	0,47 0,38	1,00	1,00			
							16^{15}		0,119
							20^{30}		0,055[1]

[1] Exitus. Im Herzblut sofort nach Tod.

Protokoll 4. Hungerkaninchen Nr. 112.

Datum	Körpergewicht in g	Urin					Zeit	Synthalingaben in mg	Blutzucker in %
		Menge in ccm	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100 ccm urin mg			
23. 4. 28 (3. Hungertag)	2750	116	+	1,73 1,73	24,00	21,00			
24. 4. 28	2650	50	—	2,28 2,28	12,00	24,00	9^{30}	5,0 Synth. subcut.	
25. 4. 28	2600	42	+	1,30 1,42	7,00	16,00			
26. 4. 28	2500	82	+	0,56 0,59	4,00	4,00			
27. 4. 28	2450	38	—	1,37 1,44	5,00	13,00			
27. 4. 28 8^{00}—15^{30}		100	+	3,19 3,10	42,00	42,00	8^{30}	15,0 Synth. subcut.	
							14^{00}		0,111
27. 4. 28	2250	76	+	24,10 24,10	272,00	358,00			
28. 4. 28		41	+	4,39 4,37	25,00	61,00			
							11^{20}		0,05[1]

[1] Exitus. Im Herzblut sofort nach Tod.

Nichthungerkaninchen.

Bei nichthungernden Kaninchen (Protokolle 5, 6, 7 und 8) hängt die Größe der täglichen Milchsäureausscheidung von der Menge des aufgenommenen Futters und wahrscheinlich auch von der Qualität des Futters ab. Setzt man aber ein Kaninchen auf konstante Nahrungszufuhr, so schwanken die täglich ausgeschiedenen Milchsäuremengen in auffallend engen Grenzen.

Protokoll 5. Gefüttertes Kaninchen Nr. 103 F.

Datum	Körpergewicht in g	Futter	Urin									Synthalingabe in mg	Blutzucker in %
			Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Trommerprobe	Sterilitätsprüfung	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100ccm Urin mg	Zeit		
23. 2. 28	2100	Rüben und Hafer ad libit.											
24. 2. 28	2300	desgl.	55	—	—	—		2,73 2,57	16,00	29,00			
25. 2. 28	2200	desgl.	200	1040	—	—		2,37 2,82	57,00	28,00			
26. 2. 28	2200	desgl.	170	1040	—	—		6,91 7,14	142,00	84,00			
27. 2. 28	2150	desgl.	195	1038	—	—		6,06 6,58	146,00	75,00			
28. 2. 28	2250	desgl.	160	1047	—	—		4,22 4,47	80,00	50,00			
29. 2. 28	2300	desgl.	140	1050	—	—		5,00 4,96	81,00	58,00			
1. 3. 28	2250	desgl.	170	1040	—	—		4,72 4,64	92,00	54,00			
2. 3. 28	2300	desgl.	240	1034	—	—	steril	7,50 7,48	215,00	90,00	7^{45}		0,162
											8^{00}	20,0 Synthalin subcutan	
											11^{45}		0,556
2. 3. 28 8^{00}—21^{25}		desgl.	190	1017	+	+		19,33 19,81	549,00	289,00			
											20^{15}		0,105
											21^{25}		0,100[1]

[1] Exitus. Im Herzblut sofort nach Tod.

Protokoll 6. Kaninchen bei gleichmäßiger Fütterung. Nr. 106 F.

Datum	Körpergewicht in g	Futter	Urin						Zeit	Synthalingabe in mg
			Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Milchsäure				
						Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	im Tagesurin mg	in 100 ccm Urin mg		
27. 3. 28	2050	200 g Rüben 20 g Hafer	93	—	—	1,42 1,48	13,00	14,00		
28. 3. 28	1950	desgl.	232	1016	—	4,51 4,10	115,00	50,00		
29. 3. 28	1950	desgl.	180	1015	—	1,09 1,01	16,00	9,00		
30. 3. 28	1950	desgl.	116	1016	—	0,98 0,95	9,00	8,00		
31. 3. 28	2000	desgl.	110	—	—	1,45 1,50	16,00	14,00		
1. 4. 28	2000	desgl.	124	1019	—	1,48 1,43	17,00	14,00		
2. 4. 28	2000	desgl.	255	1015	—	0,75 0,87	15,00	6,00	9^{05}	10,0 Synthalin subcutan
3. 4. 28 Urin von etwa 12 Stunden	2000	130 g Rüben 20 g Hafer	73	—	+	10,35 10,33	110,00	151,00		
									20^{00}	Exitus

Protokoll 7. Kaninchen bei gleichmäßiger Fütterung Nr. 110.

Datum	Körpergewicht in g	Futter	Urin						Zeit	Synthalingaben in mg	Blutzucker in %
			Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Milchsäure					
						Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	im Tagesurin mg	in 100 ccm Urin mg			
18. 4. 28	2050	hungernd									
19. 4. 28	1950	200 g Rüben 20 g Hafer									
20. 4. 28	2000	desgl.	180	1015	—	1,48 1,55	25,00	14,00			
21. 4. 28	2000	desgl.	160	1015	—	0,85 0,80	10,00	6,00			

Datum	Körpergewicht in g	Futter	Urin						Zeit	Synthalingaben in mg	Blutzucker in %
			Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100 ccm Urin mg			
22. 4. 28	1950	desgl.	190	1015	—	1,09 0,84	15,00	8,00	10^{30}	5,0 Synthalin subcutan	
23. 4. 28	1850	desgl.	267	1012	+	2,14 2,12	72,00	27,00			
24. 4. 28	1900	95 g Rüben kein Hafer	58	—	+	0,65 0,68	3,00	5,00			
25. 4. 28	1800	45 g Rüben kein Hafer	45	—	+	0,66 0,64	2,00	5,00			
26. 4. 28	1750	95 g Rüben 5 g Hafer	118	1013	+	0,53 0,58	4,00	3,00	9^{30}	10,0 Synthalin subcutan	
26. 4. 28 8^{30}—16^{30}			122	1011	+	1,30 1,36	18,00	15,00	16^{30}		0,107
26. 4. 28 16^{30} — 27. 4. 28 8^{00}	1650	55 g Rüben kein Hafer	40	—	+	8,78 8,14	51,00	127,00			
28. 4. 28	1600	nichts gefressen	44	—	+	1,54 1,35	7,00	16,00	8^{30}		0,102[1]

[1] Exitus. Im Herzblut sofort nach Tod.

Hungernde Kaninchen zeigen nach 10 und 15 mg Synthalin subcutan in 2 Fällen einen beträchtlichen Anstieg der Milchsäurekonzentration im Urin gegenüber der Vorperiode (Protokoll 1 und 4). Bei nichthungernden Kaninchen wird nach 5 mg Synthalin subcutan in einem (Protokoll 7), nach 10 mg Synthalin in 2 (Protokoll 6 und 7), nach 20 mg Synthalin in 2 Fällen (Protokolle 5 und 8) ein bedeutender Anstieg der Milchsäurekonzentration im Urin gegenüber der Vorperiode gefunden.

Die *Größe der Lactacidurie* nach Synthalin ist abhängig von der Synthalindosis und vom Kohlehydratbestand des Versuchstieres. Wenn die Muttersubstanz der Milchsäure, das Glykogen, in geringer Menge vorhanden ist, kann natürlich auch nur wenig Milchsäure entstehen. Bei den Hungertieren ist aus diesem Grunde die Zunahme der Milchsäure-

ausscheidung nicht so konstant wie bei gefütterten Tieren; bei 2 Hungertieren (Protokoll 2 und 3) ist sie nicht nachweisbar.

Protokoll 8. Kaninchen bei gleichmäßiger Fütterung Nr. 113.

Datum	Körpergewicht in g	Futteraufnahme	Urin					Zeit	Synthalingaben in mg	Blutzucker in %
			Menge in ccm	Eiweißprobe	Milchsäure					
					Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	im Tagesurin mg	in 100 ccm Urin mg			
26. 4. 28	2600	300 g Rüben 30 g Hafer								
27. 4. 28	2650	desgl.	120	—	1,16 1,26	13,00	11,00			
28. 4. 28	2650	desgl.	259	—	0,90 0,93	19,00	7,00	9^{15}	20,0 Synthalin subcutan	
28. 4. 28 8^{30}—16^{15}			240	+	8,38 8,42	293,00	122,00	16^{15}		0,055
28. 4. 28 16^{15} bis 17^{15}			52	+	8,40 8,52	64,00	123,00	17^{15}		0,050[1]

[1] Exitus. Im Herzblut sofort nach Tod.

(Protokolle 1—8). Allgemeine Übersicht über die in den Versuchsreihen erhaltenen Resultate.

Protokolle	Maximale Milchsäureausscheidung in der Vorperiode in mg (Mittelwerte)		Milchsäureausscheidungen in mg (Mittelwerte)								
			Nach 5 mg Synthalin		Nach 10 mg Synthalin			Nach 15 mg Synthalin			
	in 24 Stunden	auf 100ccm Urin	in 24 Stunden	auf 100ccm Urin	in den folgenden Stunden	in 24 Stunden	auf 100ccm Urin	in den folgenden Stunden	in 24 Stunden	auf 100ccm Urin
A. Hungerkaninchen.										
1	11,0	8,0			184,0	158,0	88,0			
2	12,0	19,0			17,0	14,0	6,0			
3	18,0	16,0	3,0	7,0	6,0	12,0	4,0			
4	24,0	21,0	7,0	16,0				339,0	281,0	156,0
B. Nichthungernde Kaninchen.										
								Nach 20 mg Synthalin		
5	180,0	82,0						549,0	976,0	289,0
6	66,0	32,0			110,0	75,0	150,0			
7	20,0	11,0	72,0	27,0						
	4,0	3,0			76,0	38,0	37,0			
8	19,0	7,0						357,0	979,0	122,0

Auf absolute Größen der Milchsäureausscheidung in 24 Stunden umgerechnet ergibt sich eine Vermehrung der Milchsäureausscheidung während der Synthalinperiode im Verhältnis zur Vorperiode auf das 7—11fache bei Hungertieren (Protokoll 4 und 1), auf das 2-, 3-, 5-, 12- bis 19fache bei nichthungernden Tieren (Protokolle 5, 6, 7, 8).

Die Synthalinzufuhr führt regelmäßig zu *Albuminurie*. Auf Synthalinzufuhr folgt regelmäßig *Polyurie*.

Was die *Glykämie* nach Synthalinzufuhr anbetrifft, so wurde sowohl bei einem Hungerkaninchen von 1950 g nach 10 mg Synthalin subcutan (Protokoll 1), als auch bei einem nichthungernden Kaninchen von 2300 g nach 20 g Synthalin subcutan (Protokoll 5) 1—6 Stunden dauernde initiale Hyperglykämie mit nachfolgender terminaler Hypoglykämie hervorgerufen.

Milchsäureausscheidung bei Chiningaben am hungernden und nichthungernden Kaninchen.

Vom Chinin ist neuerdings von *Löw* und *Pfeiler* [1] angegeben worden, daß es bei Diabetes den Blutzucker herabsetzt. Da die Oxydations-

Protokoll 9. Hungerndes Kaninchen Nr. 107 A. H.

Datum	Körpergewicht in g	Urin					Zeit	Chiningabe in g	Blutzucker in %
		Menge in ccm	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100ccm Urin mg			
28. 3. 28 (2. Hungertag)	2100	90	—	0,92 0,87	6,00	7,00			
29. 3. 28	2050	82	—	0,89 0,95	6,00	7,00			
30. 3. 28	2050	50	—	1,26 1,25	6,00	12,00			
31. 3. 28	2000	40	—	1,25 1,30	5,00	12,00			
1. 4. 28	1950	36	—	0,99 1,02	4,00	10,00			
2. 4. 28	1900	34	—	1,10 1,18	3,00	11,00	12^{00}		0,077
							12^{05}	0,25 Chinin Dichlorhydrat (1 ccm einer Lösung von 25% Chinindichlorhydrat	
							17^{00}		0,128
3. 4. 28	1850	kein Urin	—	—	—	—	10^{45}		0,086
4. 4. 28	1850	116	—	1,09 1,06	11,00	9,00			

[1] *Löw* u. *Pfeiler:* Wien. klin. Wschr. **40**, 526 (1927).

Protokoll 10. Kaninchen bei gleichmäßiger Fütterung Nr. 108 F.

Datum	Körpergewicht in g	Futtereinnahme	Urin						Zeit	Chiningabe in g	Blutzucker in %
			Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm (Doppelbestimmungen)	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100 ccm Urin mg			
27. 3. 28	1700	200 g Rüben 20 g Hafer									
28. 3. 28	1900	desgl.	38	—	—	2,20 2,18	9,00	23,00			
29. 3. 28	1900	desgl.	100	—	—	0,72 0,74	5,00	5,00			
30. 3. 28	1900	desgl.	200	1014	—	0,96 0,73	20,00	10,00			
31. 3. 28	1850	desgl.	168	1023	—	0,78 0,93	17,00	10,00			
1. 4. 28	1850	desgl.	143	1016	—	0,77 0,70	7,00	5,00			
2. 4. 28	1800	desgl.	206	1013	—	0,58 0,54	6,00	3,00	12^{00} 12^{05}	0,25 Chinindichlorhydrat subcutan (1 ccm einer 25%igen Lösung von Chinindichlorhydrat)	0,100
3. 4. 28	1850	desgl.	72	—	—	0,67 0,69	3,00	4,00			
4. 4. 28	1850	desgl.	134	1015	—	1,20 1,23	15,00	11,00			
5. 4. 28	1800	desgl.	184	1015	—	1,22 1,23	21,00	11,00			

hemmung eine typische Chiningiftwirkung ist, lag es nahe, den Mechanismus, der in den Befunden von *Löw* und *Pfeiler* zur Blutzuckererniedrigung nach Chinin führt, mit dem Synthalinmechanismus zu vergleichen. Es wurde die Milchsäureausscheidung bei Kaninchen nach nichtletalen parenteralen Chiningaben untersucht.

Auch nach Chininzufuhr kommt es am nichthungernden Kaninchen zu einer prozentualen und absoluten Steigerung der Lactacidurie, die aber im Gegensatz zu Synthalin erst nach 24—48 Stunden in Erscheinung tritt. Beim hungernden Kaninchen ist nach der Menge von 0,25 g Chinindichlorhydrat kein Anstieg zu verzeichnen. Auch nach Chinin tritt, wie nach Synthalin, eine Hyperglykämie auf. Eine hypoglykämische Phase haben wir nicht gefaßt, entweder wurde zu wenig lange nach der Chiningabe untersucht, oder die Chininmenge war zu gering.

II. Untersuchungen am Phlorrhizindiabetes des Hundes.

Im weiteren wurde untersucht, ob beim Phlorrhizinhund die Abnahme der Extraglucose nach Synthalin, wie sie von *Staub* [1] gefunden wurde, von einer Zunahme der Lactacidurie begleitet sei. (Quantitative Relationen, etwa in der Art, daß die Summe von ausgeschiedener Glucose und Milchsäure immer dieselbe bleibt, können von vornherein nicht erwartet werden, da gebildete Milchsäure intermediär wieder zu Glykogen wird und nur erhebliche Milchsäureanhäufung im Körper zu vermehrter Lactacidurie führt.)

Protokoll 11.

Legende: 3 Hungerphlorrhizintage (täglich um 10 Uhr 2,00 g Phlorrhizin Merck in Na. bic. subcutan). Am 4. und 5. Hungerphlorrhizintag 40 g Glucose per os mit Magensonde in 300 ccm Wasser.

Am 5. Hungerphlorrhizintag 20 mg Synthalin subcutan.

Der Versuch ergibt folgendes:

Nach 40 g Glucose und 20 mg Synthalin (1,25 mg pro Kilogramm) subcutan an einen 16 kg schweren Hund wurden in der nächsten Zwölfstundenperiode 12 g Extraglucose weniger ausgeschieden als in der Vorperiode ohne Synthalin. Das Tier wurde sichtlich lebhafter, wie das von *Österreicher* und *Snapper* [2] und *Staub* [3] schon früher beobachtet worden ist.

In den nächsten 3 Zwölfstundenperioden folgte dann eine nachträgliche *Extrazuckerausscheidung* von 17 g. Es liegt hier ein ähnlicher Befund vor, wie ihn *Ringer* [4] bei der Insulinwirkung am Phlorrhizinhund festgestellt hat. Analog den Folgerungen *Ringers* ist anzunehmen, daß diese nachfolgenden Extrazuckermengen aus im Körper vorübergehend zurückgehaltenem Zucker herrühren. Das Defizit in der Extrazuckerausscheidung in der ersten Zwölfstundenperiode nach Synthalin wäre also diejenige Menge Zucker, die vorübergehend als Kohlehydratreserve (Glykogen) im Körper gespeichert ist und bei fortdauernder Phlorrhizinapplikation später als Extrazucker erscheint.

Die *Ketokörperausscheidung* nimmt nach alleiniger Zufuhr von 40 g Glucose erheblich ab; nach Zufuhr von 40 g Glucose mit Synthalin zusammen fällt sie für die folgenden untersuchten 2mal 24 Stunden auf noch niedrigere Werte. Die geringste Ketokörperausscheidung wird in der 2. Zwölfstundenperiode nach Synthalinzufuhr gefunden.

Die *Lactacidurie* fällt nach alleiniger Zufuhr von Zucker auf niedrigen Wert ab; die noch geringere Milchsäureausscheidung wird aber nach Glucose und Synthalin gefunden. Die kleinste Milchsäuremenge findet sich in der 2. Periode nach Synthalinzufuhr, d. h. zur gleichen Zeit, in der auch die Ketokörperausscheidung ein Minimum zeigt. Es tritt also

[1] *Staub:* Z. klin. Med. **107**, 633 f. (1928).
[2] *Österreicher* u. *Snapper:* Klin. Wschr.
[3] *Staub:* l. c. Klin. Wschr. **1927**, Nr 38.
[4] *Ringer:* J. of biol. Chem. **58**, 483 (1923).

nicht, wie ursprünglich vermutet wurde, ein dem Extrazuckerdefizit unter Synthalin zeitlich konform gehendes Ansteigen der Lactacidurie ein, sondern es kommt im Gegenteil zu einem Abfall. Um die Befunde zu erklären, sind folgende Punkte zu berücksichtigen: Die oxydationshemmende Wirkung des Synthalins ist sicher nachgewiesen. Der Phlorrhizindiabetes ist ein Nierendiabetes. Rückgang der Extrazuckerausscheidung und Ketonurie nach Synthalin spricht für eine beschleunigte Umsetzung der Kohlehydrate. Synthalin wirkt auffallend günstig auf das Allgemeinbefinden des Phlorrhizinhundes, zeigt dagegen am pankreasdiabetischen Hund keinen lebensverlängernden oder die Stoffwechselstörung korrigierenden Effekt. Der letzte Punkt weist darauf hin, daß die lokale Wirkung des Phlorhizins an der Niere im Sinne einer erhöhten Durchlässigkeit für Traubenzucker durch Synthalin gleichsam paralysiert wird. Es ist aus der Klinik bekannt, daß entzündlich-degenerative Veränderungen der Niere die Schwelle für Traubenzucker erhöhen. Von *Simola* [1] und *Staub* [2] ist nachgewiesen, daß Synthalin zu degenerativen Veränderungen in den Tubuliepithelien führt. Außerdem haben *Staub* und *Jezler* [3] gefunden, daß nach Injektion von Synthalin in eine Nierenarterie eines Phlorrhizintieres, trotz Auftretens einer erheblichen Hyperglykämie, die prozentuelle Glykosurie nicht zunimmt.

Auf Grund dieser Befunde ist ein renaler Angriffspunkt des Synthalins anzunehmen. Die früher von *Staub* [4] und *Bodo* und *Marks* [5] am ganzen Tier und am Spinaltier nachgewiesene oxydationshemmende Wirkung des Synthalins wird sich in denjenigen Organen am intensivsten schädlich auswirken, die den höchsten Sauerstoffverbrauch haben, d. h. in Niere und Leber.

Tatsächlich haben auch *Staub* und *Jezler* [6] gezeigt, daß aus der Nierenvene hellrotes Blut abfließt, wenn in die entsprechende Nierenarterie Synthalin injiziert wird. Wenn wir begründet annehmen, daß diese Nierenschädigung — Wirkung des Synthalins via Oxydationshemmung— die Permeabilität für Traubenzucker verringert, so ist damit die günstige Wirkung des Guanidinpräparates auf die Stoffwechsellage des Phlorrhizindiabetes erklärt. Da die Zuckerverbrennung beim Phlorrhizindiabetes nicht gestört ist, ist bei Abdichtung der Niere auch wieder die Möglichkeit einer genügenden Umsatzgeschwindigkeit der Kohlehydrate gegeben; die Ketokörperausscheidung geht deshalb zurück (vgl. *Staub* [7] „Mechanismus der diabetischen Stoffwechselstörung"). Auf Zufuhr von Zucker wird ein großer Anteil zurückbehalten und kann als Glykogen deponiert werden; dieses Glykogen bildet dann die Quelle der Extraglucoseausscheidungen in den späteren Zwölfstundenperioden.

---

[1] *Simola:* l. c. [2] *Staub:* l. c. [3] *Staub* u. *Jezler:* Z. klin. Med. **112**, 1 (1929).
[4] *Staub:* l. c. [5] *Bodo* u. *Marks:* l. c. [6] *Staub* u. *Jezler:* l. c.
[7] *Staub:* „Pankreas" in Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie, Bd. 16, S. 585 f. 1930.

Protokoll 11. Phlorrhizin-

Datum	Körpergewicht in kg	Zeit	Phlorrhizingaben in g	Glucosegaben in g	Synthalingaben in g	Menge in ccm	Spezifisches Gewicht	Eiweißprobe
22. 4. 28 (4. Phlorrhizin-Hungertag)	17,5							
21. 4. 8^{00} bis 22. 4. 9^{00}						1200	1024	—
Katheterurin von		9^{00}				500	1027	—
		10^{00}	2,0	40,0 Glucose oral in 300 ccm Wasser				
22. 4. 9^{00} bis 22. 4. 21^{00}		21^{00}				1970	1014	+
23. 4. 28 (5. Phlorrhizin-Hungertag)	16,5							
22. 4. 21^{00} bis 23. 4. 9^{30}		9^{30}				770	1020	+
		9^{45}	2,0	40,0 Glucose oral in 300 ccm Wasser	20,0 subcutan			
23. 4. 9^{30} bis 23. 4. 21^{00}		21^{00}				750	1020	+
24. 4. 28 (6. Phlorrhizin-Hungertag)								
23. 4. 21^{00} bis 24. 4. 9^{30}		9^{30}				470	1014	+
		9^{45}	2,0					
24. 4. 9^{30} bis 24. 4. 20^{00}		20^{00}				400	1016	+
25. 4. 28 (7. Hungertag)	15,7							
24. 4. 20^{00} bis 25. 4. 9^{00}		9^{00}				505	1014	+

Die Milchsäureausscheidung in den beiden ersten Urinportionen ist sehr hoch. Es ist nicht wahrscheinlich, daß eine bakterielle Milchsäurebildung Schuld trägt, denn der zweite mit Katheter gewonnene und sofort verarbeitete Urin zeigt noch

hund Nr. 1.

Urin								
Zucker in g	Stickstoff in g	Aceton in mg	β-Oxybuttersäure in mg	Milchsäure: Verbrauch n/200 Jod in ccm für 2 ccm bzw. 1,66 ccm Urin	Milchsäure: im Tagesurin mg	Milchsäure: in 100 ccm Urin mg	D : N	Extraglucose in g
67,56	29,93	78,00	600,00	8,35 8,77	1235,00	103,00	2,26	—
13,76	4,37	292,80	1020,00	9,68 9,56	523,00	105,00	3,14	—
47,91	3,89	82,74	52,00	0,46 0,44	36,00	2,00		35,7
77,96	5,07	292,20	1578,50	1,36 1,48	126,00	16,00	3,54	—
31,23	2,1	27,00	171,00	0,55 0,52	23,00	3,00		23,8
10,87	0,86	3,76	107,16	0,38 0,38	4,00	1,00		Berücksichtigt für Extraglucose D : N = 3,54: 7,8
10,28	1,21	16,80	52,80	0,58 0,57	15,00	4,00		6,0
9,24	1,74	15,15	57,57	0,72 0,78	32,00	6,00		3,1

etwas höheren prozentualen Wert als der erste während der Nacht spontan gelassene Urin. Auf alleinige Zuckerzufuhr fällt die Lactacidurie auf niedrige Werte und steigt nachher wieder an. Es wäre möglich, daß bei der Milchsäurebestimmung

noch andere bisulfitbindende Substanzen (Ketokörper) mitgefaßt worden sind, da Milchsäure und Acetonkörper gleichsinnige Schwankungen machen. Dagegen spricht jedoch, daß in der 2. Zwölfstundenperiode nach alleiniger Glucosezufuhr relativ wenig Milchsäure bestimmt wurde, obschon die Ketokörperausscheidung noch höher war als in den beiden ersten Urinportionen. Wir können uns diese Abnahme der Lactacidurie auf Glucosezufuhr und die noch etwas stärkere und anhaltende Verringerung nach gleichzeitiger Zucker- und Synthalinzufuhr nicht erklären.

Auf jeden Fall läßt sich sagen, daß das Fehlen einer vermehrten Lactacidurie nach Zufuhr des Guanidinpräparates im vorliegenden Fall nicht gegen die in den Bilanzversuchen von *Staub* festgestellte Grundwirkung des Synthalins, der anoxybiotischen Milchsäurebildung auf Kosten der Kohlehydratreserven, spricht. Die geringe Synthalinmenge von 1,25 mg pro Kilogramm braucht an den Hauptstätten des Kohlehydratverbrauchs noch keine so starke Hemmung der oxybiotischen Vorgänge hervorzurufen, daß es zu einer Anhäufung und schließlich vermehrten Ausscheidung von Milchsäure kommt. Es hängt von der Dosierung des Synthalins ab, ob die oxydationshemmende Wirkung so groß und nachhaltig ist, daß es zu vermehrter Milchsäureausscheidung kommt. Der Unterschied im Verhalten der Lactacidurie beim Kaninchen (s. unter 1) und dem hier reproduzierten Phlorrhizinhund ist wohl nicht auf einen qualitativen, sondern nur quantitativen Unterschied der Synthalinwirkung zurückzuführen.

III. Der Einfluß des Synthalins auf die Hämoglykolyse.

Die Untersuchungen über die Einwirkung des Synthalins auf die Hämoglykolyse sind deshalb vorgenommen, weil die Glykolyse eine anoxybiotische Zuckerspaltung über Milchsäure ist. Da bei den Versuchen am ganzen Tier und in den Bilanzversuchen am Spinaltier festgestellt worden war, daß diese anoxybiotische Zuckerspaltung in Milchsäure durch das Guanidinpräparat beschleunigt wird, war auch eine Beschleunigung der Hämoglykolyse zu erwarten.

Versuch 1 vom 9. 2. 28.

Versuchsanordnung: In je 4 sterile Kölbchen von 100 ccm Inhalt wurden je 20 ccm defibriniertes, sauerstoffgesättigtes Menschenblut gebracht. Die Kölbchen sind mit A, B, C, D bezeichnet.

A	20 ccm Blut	+	1 ccm 5%	Glucoselösung
B	20 ccm „	+	2 ccm 5%	„
C	20 ccm „	+	1 ccm 5%	„
		+	10 mg	Synthalin
D	20 ccm „	+	2 ccm 5%	Glucoselösung
		+	20 mg	Synthalin

Vorher und nach Stehen während einer bestimmten Zeit im Brutschrank bei 38° werden aus den 4 Kölbchen je 5 ccm Flüssigkeit entnommen. In den Proben wird nach Enteiweißung *(Folin-Wu)* und Entzuckerung *(van Slyke-Palmer)* der Milchsäuregehalt nach *Clausen* in der Modifikation von *Brehme* und *Brahdy*

bestimmt. Die angeführten Milligrammprozente sind stets Mittelwerte aus Doppelbestimmungen.

1. Entnahme: 9. 2. 28 um 11,45 Uhr

A_1 0,72 n/200 J = 0,15 mg Milchsäure = 23,10 mg-% Milchsäure
0,72 n/200 J
B_1 0,71 n/200 J = 0,14 mg „ = 22,15 mg-% „
0,71 n/200 J
C_1 0,72 n/200 J = 0,15 mg „ = 23,10 mg-% „
0,75 n/200 J
D_1 0,73 n/200 J = 0,15 mg „ = 23,10 mg-% „
0,74 n/200 J

2. Entnahme: 9. 2. 29 um 16,45 Uhr, nach 5 Stunden Stehen im Brutschrank.

A_2 2,30 n/200 J = 0,54 mg Milchsäure = 83,00 mg-% Milchsäure
2,29 n/200 J
B_2 2,28 n/200 J = 0,57 mg „ = 84,39 mg-% „
2,38 n/200 J
C_2 2,40 n/200 J = 0,58 mg „ = 88,55 mg-% „
2,46 n/200 J
D_2 2,48 n/200 J = 0,50 mg „ = 75,46 mg-% „
2,48 n/200 J

3. Entnahme: 10. 11. 28 um 11,00 Uhr, $23^1/_4$ Stunden nach Versuchsbeginn.

A_3 7,42 n/200 J = 1,82 mg Milchsäure = 280,00 mg-% Milchsäure
7,42 n/200 J
B_3 7,10 n/200 J = 1,77 mg „ = 268,00 mg-% „
7,10 n/200 J
C_3 8,37 n/200 J = 2,06 mg „ = 314,60 mg-% „
D_3 7,97 n/200 J = 1,97 mg „ = 302,30 mg-% „
8,03 n/200 J

Ergibt zusammenfassend:

Inhalt der Kölbchen	Milchsäure in mg-%		
	vorher	nach 5 Std.	nach 24 Std.
A 20 ccm Blut + 1 ccm 5% Glucose	22	83	280
B 20 ccm „ + 2 ccm 5% „	22	84	268
C 20 ccm „ + 1 ccm 5% „	23	88	315
+ 10 mg Synthalin			
D 20 ccm „ + 2 ccm 5% Glucose			
+ 20 mg Synthalin	23	75	302

Dieser Versuch vom 9. 2. 28 zeigt, daß Synthalin in Konzentrationen von $1 : 2 \times 10^3$ und $1 : 10^3$ die anaerobe Hämoglykolyse, gemessen an der Milchsäurebildung, steigert. Ein im Anfang schon bestehender geringer Mehrgehalt an Milchsäure in den Proben mit Synthalinzusatz nimmt mit der Dauer des Brutschrankaufenthaltes eindeutig zu. Nach Beendigung des Versuches wurde das in A, B, C, D sich noch befindliche Blut auf Sterilität geprüft. Auf Agarplatten trat innerhalb 24 Stunden kein Wachstum auf.

Versuch 2 vom 14. 2. 28.

Versuchsanordnung: In 4 sterile Kölbchen wurden je 25,0 ccm defibriniertes, sauerstoffgesättigtes Menschenblut gegeben.

A 25 ccm Blut + 2 ccm 5% Glucoselösung
B 25 ccm Blut + 2 ccm 5% Glucoselösung + 0,04 g Synthalin in Substanz
C 25 ccm Blut + 2 ccm 5% Glucoselösung + 0,08 g Synthalin in Substanz
D 25 ccm Blut + 2 ccm 5% Glucoselösung + 0,16 g Synthalin in Substanz

Aus den Kölbchen werden vorher und nach 5 und 24 Stunden Brutschrankaufenthalt je 5 ccm Blut zur Analyse entnommen.

1. Entnahme: Zu Versuchsbeginn.

A_1 0,69 n/200 J = 0,14 mg Milchsäure = 21,25 mg-% Milchsäure
0,70 n/200 J
B_1 0,73 n/200 J = 0,15 mg „ = 22,48 mg-% „
0,72 n/200 J
C_1 0,68 n/200 J = 0,14 mg „ = 20,79 mg-% „
0,68 n/200 J
D_1 0,74 n/200 J = 0,15 mg „ = 23,10 mg-% „
0,75 n/200 J

2. Entnahme: 17,00 Uhr, nach 5 Stunden Stehen im Brutschrank.

A_2 2,13 n/200 J = 0,49 mg Milchsäure = 76,23 mg-% Milchsäure
2,10 n/200 J
B_2 2,21 n/200 J = 0,52 mg „ = 79,77 mg-% „
2,21 n/200 J
C_2 2,08 n/200 J = 0,48 mg „ = 74,30 mg-% „
2,07 n/200 J
D_2 1,85 n/200 J = 0,43 mg „ = 65,6 mg-% „

3. Entnahme: 24 Stunden nach Versuchsbeginn.

A_3 6,62 n/200 J = 1,52 mg Milchsäure = 251,00 mg-% Milchsäure
6,64 n/200 J
B_3 7,57 n/200 J = 1,82 mg „ = 280,30 mg-% „
7,23 n/200 J
C_3 5,98 n/200 J = 1,47 mg „ = 226,07 mg-% „
6,05 n/200 J
D_3 5,01 n/200 J = 1,22 mg „ = 187,88 mg-% „
5,04 n/200 J

Ergibt zusammenfassend:

Inhalt der Kölbchen	Milchsäure in mg-%		
	vorher	nach 5 Std.	nach 24 Std.
A 25 ccm Blut + 2 ccm 5% Glucose	21	76	251
B 25 ccm „ + 2 ccm 5% Glucose + 0,04 mg Synthalin	22	78	280
C 25 ccm „ + 2 ccm 5% Glucose + 0,08 mg Synthalin	21	74	226
D 25 ccm „ + 2 ccm 5% Glucose + 0,16 mg Synthalin	23	66	188

Am Schluß des Versuches wurden Proben des restierenden Blutes zentrifugiert, dabei zeigte sich eine geringgradige Hämolyse im Blut ohne Synthalinzusatz. In den Proben mit Synthalinzusatz war mit steigender Menge Synthalin zunehmend starke Hämolyse aufgetreten. Von dem zugesetzten Synthalin war in Kölbchen C und D nicht alles gelöst. Großer Bodensatz in D. Die Sterilitätsprüfung des Blutes nach Versuch ergab kein Wachstum auf Agar nach 24 Stunden.

A: kein	Synthalin	Hämolyse	(+)
B: 0,04	„	„	(++)
C: 0,08	„	„	(+++)
D: 0,16	„	„	(+++++)

Aus dem Hämoglykolyseversuch 2 ist zu ersehen, daß Synthalin in der Konzentration 1 : 675 die Glykolyse, gemessen an der Milchsäureproduktion, wie in Versuch 1 steigert. Der Unterschied der Milchsäurebildung gegenüber der Kontrolle ohne Synthalin nach 24stündigem Stehen im Brutschrank ist rund 30 mg-%. Er ist etwa gleich groß wie mit einer Synthalinkonzentration von 1 : 10^3 im Versuch 1. Er ist nicht größer, weil im Versuch 2 diese stärkere Synthalinkonzentration zu erheblicher Hämolyse geführt hat und die Hämoglykolyse bekanntlich ein an die Struktur lebender, intakter Zellen gebundener Vorgang ist. Bei den höheren Synthalinkonzentrationen C und D in Versuch 2 ist die Hämolyse so stark, daß ihr hemmender Einfluß auf die Glykolyse überwiegt; die Milchsäurebildung ist deshalb gegenüber der Kontrolle, je länger der Versuch dauert, um so mehr vermindert.

Die hämolysierende Eigenschaft des Synthalins ist wohl, wie diejenige von Saponinen, Alkohol, Äther, Chloroform, Chinin an seine Oberflächenaktivität gebunden. Für 0,025 molare wässerige Synthalinlösung gibt *Staub* [1] eine Oberflächenspannung von 0,911 gegenüber Wasser = 1,0 an.

Hemmung des Bakterienwachstums durch Synthalin.

(Vergleich mit Chininwirkung.)

Von *Staub* wurde während der Arbeit mit Synthalin beobachtet, daß Zuckerlösungen mit Synthalinzusatz monatelang nicht verschimmelten, während Kontrollen ohne Synthalin nach wenigen Tagen durch Schimmelpilze trübe wurden. Ferner konnte nachgewiesen werden, daß Synthalin die Hefezellgärung hemmte. Das Guanidinpräparat wurde als ein „allgemeines Zellgift" bezeichnet. Um diese Zellgiftwirkung noch weiter zu untersuchen, sind die folgenden Versuche über die Wirkung des Guanidinpräparates auf das Wachstum aerober und anaerober Bakterien vorgenommen und die Wirkung des Synthalins mit derjenigen von Chinin verglichen worden. Die Untersuchungen wurden im bakteriologischen Laboratorium der medizinischen Klinik (Prof. *Massini)* ausgeführt.

[1] *Staub:* Z. klin. Med. **107**, 656 (1928).

Tabelle 1. Synthalinagar.

Es wurde das Wachstum aerob gezüchteter Coli- und Mesentericusbacillen und anaerob gezüchteter Tetanusbacillen in Agar mit wechselndem Synthalingehalt, neben dem Wachstum in Agar ohne Synthalinzusatz als Kontrolle beobachtet, und zwar nach 24 und 48 Stunden Stehen im Brutschrank.

Bakterien	%- und ‰-Gehalt des Agars an Synthalin	Wachstum auf Synthalinagar nach		Kontrolle: Wachstum auf Agar nach	
		24 Stunden	48 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
Coli:	1,0%	0	0	gutes	gutes
	1,0 ‰	0	0	„	„
	0,2 ‰	0	geringes	„	„
	0,1 ‰	0	„	„	„
	0,05‰	geringes	„	„	„
Mesentericus:	0,2 ‰	0	geringes	gutes	gutes
	0,1 ‰	0	„	„	„
	0,05 ‰	geringes	mittelgutes (weniger gut als Kontrolle)	„	„
	0,005‰	mittelgutes	nach 8 Tagen gutes	„	„
Tetanus:	0,2 ‰	0	0	gutes	gutes
	0,1 ‰	0	0	„	„
	0,05 ‰	0	einzelne Kolonien	„	„
	0,005‰	0	nach 8 Tagen gutes (eher besser als ohne Synthalin)	„	„

Tabelle 2. Chinin-sulf.-Agar.

Es wurde das Wachstum aerob gezüchteter Coli- und Mesentericus- und anaerob gezüchteter Tetanusbacillen in Agar mit wechselndem Chinin-sulf.-Gehalt, neben dem Wachstum in Agar ohne Zusatz als Kontrolle, beobachtet, und zwar nach 24- und 48stündigem Stehen im Brutschrank.

Bakterien	‰-Gehalt des Agars an Chinin-sulf.	Wachstum auf Chinin-sulf.-Agar nach		Kontrolle: Wachstum auf Agar nach	
		24 Stunden	48 Stunden	24 Stunden	48 Stunden
Coli:	2,0 ‰	0	0	gutes	gutes
	1,0 ‰	schwaches	gutes	„	„
	0,5 ‰	gutes	„	„	„
	0,2 ‰	geringes	„	„	„
	0,05‰	gutes	„	„	„
Mesentericus:	2,0 ‰	0	0	gutes	gutes
	1,0 ‰	0	0	„	„
	0,5 ‰	geringes	mäßiges	„	„
	0,2 ‰	gutes	gutes	„	„
	0,05‰	„	starkes	„	„
Tetanus:	2,0 ‰	0	0	gutes	gutes
	1,0 ‰	unsicheres	0	„	„
	0,5 ‰	0	0	„	„
	0,2 ‰	unsicheres	mäßiges	„	„
	0,05‰	„	gutes	„	„

Ergebnisse der Versuche.

Synthalin hebt in einer Verdünnung von 1‰ in Agar das Wachstum von Coli-, Mesentericus- und Tetanusbakterien auf und wirkt bis zu einer Verdünnung von 0,05‰ noch deutlich wachstumshemmend. Bei anaerob wachsenden Tetanusbacillen hebt Synthalin bis zu einer Verdünnung von 0,005‰ jedes Wachstum innerhalb 24 Stunden auf, während die aerob wachsenden Coli- und Mesentericusbakterien auf einem Synthalinagar von 0,05‰ Synthalin geringes Wachstum zeigen.

Chinin hebt das Wachstum aerober und anaerober Bakterien in Verdünnung von 1—2‰ völlig auf und hemmt das Wachstum in einer Verdünnung von 0,5‰ und 0,2‰. Tetanusbacillen zeigen auch hier im Gegensatz zu aerob wachsenden Bakterien bei 1‰ und 0,05‰ ein unsicheres Wachstum.

Synthalin hemmt das Bakterienwachstum stärker als Chinin.

Zusammenfassung.

1. Die Milchsäurebestimmung im Blut und Urin nach *Clausen* in der Modifikation von *Brehme* und *Brahdy* wurde auf ihre Leistungsfähigkeit hin untersucht.

2. Bei *hungernden* Kaninchen (Wasser ad libit.) schwankt die tägliche Milchsäureausscheidung im Urin zwischen 4,29, 5,29, 8,2, 8,9, 2,3 mg Milchsäure pro Kilogramm Körpergewicht.

Bei *nichthungernden* Kaninchen schwankt die tägliche Milchsäureausscheidung zwischen 45,0, 14,00, 6,6, 8,0, 6,14 mg Milchsäure pro Kilogramm Körpergewicht.

3. Synthalin in Mengen von 2,5, 5,0, 7,5, 10,0 mg pro Kilogramm (durchschnittliches Körpergewicht eines Kaninchens 2 kg) an Kaninchen parenteral zugeführt, vermehrt die Lactacidurie seltener bei hungernden, regelmäßig bei nichthungernden Kaninchen. Es kann ein Anstieg gegenüber der Vorperiode bis auf das 16fache bei Hungerkaninchen, bei nichthungernden auf das 4fache nach 2,5 mg Synthalin pro Kilogramm, das 4fache nach 5,0 mg Synthalin pro Kilogramm, das 20fache nach 10,0 mg Synthalin pro Kilogramm eintreten.

Am größten ist der Anstieg in denjenigen Fällen, in denen die Synthalinzufuhr zur Hypoglykämie führt. Nach Synthalin tritt primär ein hyperglykämisches Stadium auf. Regelmäßig wird Albuminurie, die tagelang anhalten kann, oft Hämaturie und Polyurie beobachtet.

4. Nach parenteraler Chininzufuhr in Mengen von 1,35 g Chinindichlorhydrat pro Kilogramm Körpergewicht wurde bei einem nichthungernden Kaninchen ebenfalls eine vermehrte Lactacidurie, die aber erst spät der Giftzufuhr nachfolgt, beobachtet.

Auch Chinin macht wie Synthalin eine Hyperglykämie.

5. Am Phlorrhizindiabetes des Hundes vermindert Synthalin in Dosen von 1,2 mg pro Kilogramm Körpergewicht subcutan gegeben, die Zuckerausscheidung in der nächstfolgenden Zwölfstundenperiode. Es folgt eine Extrazuckerausscheidung über mehrere Zwölfstundenperioden verzettelt nach. Die Lactacidurie wird nicht vermehrt, sondern nimmt ab. Der Befund wird diskutiert und mit dem sicherstehenden Befund der oxydationshemmenden und zellschädigenden Wirkung des Synthalins zu erklären versucht.

6. Synthalin beschleunigt bis zu Konzentrationen von $1 : 10^3$ und $1 : 2 \times 10^3$ die Hämoglykolyse, die an der Milchsäurebildung gemessen wird. In höheren Konzentrationen von $1 : 8 \times 10^3$ und $1 : 16 \times 10^3$ wirkt das Guanidinpräparat hämolysierend.

7. Synthalin hemmt in Verdünnung von 0,05—0,005‰ das Wachstum aerober und anaerober Bakterien; in Verdünnung von 1‰ ist das Wachstum bis zu 48 Stunden völlig aufgehoben.

8. Chinindichlorhydrat hemmt in Verdünnung von 0,5‰ und 0,2‰ das Wachstum aerober und anaerober Bakterien; in Verdünnung von 2‰ ist das Wachstum völlig aufgehoben.

Die früheren Versuchsergebnisse *Staubs* am eviszerierten und dekapitierten Kaninchen, daß Synthalin eine Oxydationshemmung verursacht, die zu vermehrtem Auftreten von Milchsäure auf Kosten der Kohlenhydrate führt, sind durch den Nachweis einer Beschleunigung der anoxybiotischen Hämoglykolyse weiter gestützt. Die Auffassung, daß Synthalin ein allgemeines Zellgift sei, wird dadurch gestützt, daß Synthalin in stärkeren Konzentrationen hämolytisch wirkt und eine erhebliche Hemmung des Bakterienwachstums verursacht.

Die Arbeit ist auf Vorschlag und unter Leitung von *P. D.* Dr. *Staub* ausgeführt worden.